

Birinci ve İkinci Trimester Prenatal Tarama Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

Turgut Aydın*, Hüseyin Aksoy**, Erhan Aktürk***, Ülkü Aksoy****, Leyla Öz*****

*Kayseri Acıbadem Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, **Kayseri Asker Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ***Adana Asker Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ****Kayseri Memorial Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, *****Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği

ÖZ

Amaç: Fetal anöploidileri saptamak için prenatal tarama testleri geliştirilmiştir. Birinci ve ikinci trimesterde uygulanan bu testler ve kombinasyonları Down sendromu için farklı saptama oranlarına sahiptir. Bu çalışmanın amacı, aynı gebelikte bağımsız olarak kullanılmış olan birinci ve ikinci trimester tarama test sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Aynı gebelikte bağımsız olarak birinci ve ikinci trimester tarama testleri uygulanan toplam 1136 gebenin dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşları, gestasyonel haftaları, birinci trimester CRL ve NT ölçümleri ile birinci ve ikinci trimester trizomi risk skorları kaydedildi. Toplanan veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı ile analiz edildi.

Bulgular: Gebelerin yaş ortalaması 26.6 ± 5.8 olarak hesaplandı. Birinci trimester testlerin %0,7'sinde (n:8) ve ikinci trimester testlerin ise %6,8'inde (n:77) trizomi 21 için yüksek risk tespit edildi. Aynı gebelikteki trizomi 21 risk skorları açısından birinci trimester ve ikinci trimester sonuçları karşılaştırıldığında; riskin aynı kaldığı, azaldığı ve arttığı vaka sayıları sırasıyla 55 (4,8%), 468 (41,2%) ve 613 (54,4%) olarak hesaplandı. Riskin arttığı veya azaldığı vakaların %11 (n:125)'i 35 yaş üzerindeki bu oran fark olmayanlarda sadece %0,1 (n:1) idi.

Sonuç: Çalışmamızda birinci trimesterde trizomi 21 için düşük riske sahip ($<1/250$) olarak saptanan 1128 hastanın %6,7 (6,7%) ikinci trimester testinde yüksek riske sahip ($>1/250$) olduğu bulundu. Testleri bağımsız olarak yorumlamak yanlış pozitif sonuçlara sebep olacaktır. Bu sonuçlarla birinci ve ikinci trimester test sonuçlarının entegre olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: birinci trimester tarama, ikinci trimester tarama, prenatal tarama

ABSTRACT

Comparison of First and Second Trimester Prenatal Screening Results

Objective: Prenatal screening tests have been developed to detect fetal aneuploidies. These tests and their combinations which are applied in first and second trimester and have different rates for detection of Down's syndrome. The aim of this study was to compare the results of first and second trimester screening tests which were conducted independently in the same pregnancies.

Material and Methods: The files of 1136 pregnant women having first and second screening tests independently were examined retrospectively. Patient's ages, gestational weeks, first trimester CRL ve NT measurements were registered with their first and second trimester trisomy risk scores. Collected data were analysed with SPSS (Statistical Package for Social Sciences).

Results: Mean age of the pregnant women were calculated as 26.6 ± 5.8 . %0.7 (n:8) of first trimester tests and %6.8 (77) of second trimester tests were reported as having high risk for trisomy 21. When the first and second trimester screening results in the same pregnancies were compared in terms of trisomy 21 risk scores; case numbers in terms of equal, decreased and increased risk were calculated as 55 (4.8%), 468 (41.2%) ve 613 (54.4%), respectively. While %11 (n:125) of those having decreased and increased risk were above 35 years old, this rate was just %0.1 (n:1) in those having no difference.

Conclusion: In our study, 76 of 1128 patients detected as having low risk ($<1/250$) for trisomy 21 at the first trimester were encountered as having high risk ($>1/250$) at the second trimester test. Interpreting the tests independently will cause false positive results because of this we think that it is necessary to evaluate first and second trimester test results as integrated.

Keywords: first trimester screening, prenatal screening, second trimester screening

Alındığı Tarih: 28.03.2016

Kabul Tarihi: 19.04.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Hüseyin Aksoy, Kayseri Asker Hastanesi, Melikgazi-Kayseri

e-posta: drhuseyinaksoy77@hotmail.com

GİRİŞ

Down sendromu, 1/700 sıklıkla karşılaşılan ve yenidoğanda en sık karşılaşılan kromozomal anomalidir. Down sendromunun doğum öncesi kesin tanısı için amniyosentez, koryon villus biyopsisi ve kordosentez gibi invaziv uygulamaların yapılması gereklidir. Fetal kayıp oranı koryon villüs biyopsisinde %1,5, ikinci trimesterde yapılan amniyosentezlerde ise %1'dir⁽¹⁾. Down sendromu gibi kromozomal anomalilerin doğum öncesi saptanması amacıyla prenatal tarama testleri geliştirilmiştir. N.J Wald tarafından ilk olarak 1988 tarihinde kullanılan fetal anomali risk hesaplaması günümüzde halen artan sıklıkla kullanılmaktadır⁽²⁾. Gebeliğin birinci trimesterinde uygulanan ikili tarama testi ve ikinci trimesterinde kullanılan üçlü ve dördü tarama testi trizomi 21, trizomi 18, nöral tüp defektleri gibi anomalilerin tespitinde kullanılan prenatal tarama testleridir.

Nokal translusensi (NT), plazma protein-A (PAPP-A) ve beta-human koryonik gonadotropin (β -hCG) kombinasyonu 11-14 haftalık gebeliklerde Down sendromunu %5 yalancı pozitiflikle %83 oranında tespit edebilmektedir. Bu oran NT, PAPP-A ve serbest β -hCG kombinasyonunda %90'lara çıkmaktadır^(3,4). İkinci trimesterde yapılan taramalarda anne yaşı, β -hCG, alfa-fetoprotein (AFP), uE3 kombinasyonunun %5 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromunu %74 oranında tespit edebildiği gösterilmiştir. İnhibin-A'nın da eklendiği dördü tarama testinde bu oran %81'e çıkmaktadır⁽⁵⁾. Son zamanlarda kullanılan entegre ve ardışık testler, %5 yanlış pozitiflikle Down sendromu tespit oranlarını %94-98'lere çıkarmaktadır^(6,7).

Bu çalışmanın amacı, aynı gebelikte bağımsız olarak uygulanmış olan birinci ve ikinci trimester tarama test sonuçlarını karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada; aynı gebelikte birinci ve ikinci trimester tarama testleri uygulanmış 1136 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşları, birinci ve ikinci trimester trizomi tarama test sonuçları ile birlikte gestasyonel haftaları, birinci trimester CRL ve NT değerleri kaydedildi. Çalışmamızda, ayrıca iki test arasındaki ortalama risk farkları da karşılaştırıldı. Fark hesaplanırken aynı gebenin birinci trimester risk

skorunun payda değerinden ikinci trimester risk skorunun payda değeri çıkarıldı. Bu farkın pozitif yönde olması birinci trimester risk skorunun daha düşük olduğu yani riskin ikinci trimester taraması ile arttığı, aksine negatif yönde tespitinde ise birinci trimester risk skorunun daha yüksek olduğu yani riskin ikinci trimester taraması ile azaldığı ifade edildi.

Toplanan veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) paket programı ile analiz edildi (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygun olan sürekli değişkenler "ortalama±standart deviasyon (SD)" şeklinde belirtilirken, uygun olmayanlar "ortanca (minimum-maksimum)" şeklinde ifade edildi. Birinci ve ikinci trimesterlerdeki trizomi 21 risk skorlarının karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılırken kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare ve McNemar testlerinden faydalandı. 0.05 in altındaki "p" değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Retrospektif olarak analiz edilen 1136 gebelerin yaş ortalaması 26.6±5.8 olarak hesaplandı. Birinci ve ikinci trimester tarama testlerinin yapıldığı gebelik haftaları sırasıyla 12.25±0.66 ve 16.60±1.18 hafta olarak bulundu. CRL ve NT ortalama değerleri ise 62.96±8.6 mm ve 1.39±0.5438 mm idi (Tablo 1).

Tablo 1. Vakaların klinik karakteristik ve demografik özellikleri (n:1136).

| | Ortalama±SD |
|----------------------------------|-------------|
| Yaş | 26.60±5.83 |
| Gestasyonel hafta (1. Trimester) | 12.25±0.66 |
| Gestasyonel hafta (2. Trimester) | 16.60±1.18 |
| CRL | 62.96±8.60 |
| NT | 1.39±0.5438 |

CRL; crown rump length, NT; nuchal translucency

Birinci ve ikinci trimester tarama testi yapılan 1136 gebenin %6'sı (n=66) 18 yaş ve altında, %11'i (n=126) 35 yaş üzerinde idi.

Birinci trimester tarama testlerinin %0,7'si (n:8), ikinci trimester tarama testlerinin ise %6,8'i (77) trizomi 21 açısından riskli olarak raporlandı. Otuz beş yaş ve üstü 126 gebenin %6'sında (n=8) birinci trimester ta-

rama testi, %12'sinde (n=15) ise ikinci trimester tarama testi yüksek riskli olarak rapor edildi. Birinci ve ikinci trimester trizomi 21 (p:0.014) ve trizomi 13\18 (p<0.001) risk skorları ortanca değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Tr 21 ve Tr 13-18'e ait birinci ve ikinci trimester tarama testi sonuçlarının karşılaştırılması (n=1136).

| | İkili tarama testi [Median- (Min-Max)] | Üçlü tarama testi [Median- (Min-Max)] | p |
|---------------|--|---|---------|
| Trizomi 21 | 13,450 (34-50,000) | 9,410 (8-50,000) | 0.014* |
| Trizomi 13-18 | 99,000 (112-99,000) | 99,000 (234-99,000) | <0.001* |

* Wilcoxon Signed Ranks Testi

Aynı gebelikteki trizomi 21 risk skorları açısından birinci trimester ve ikinci trimester sonuçları karşılaştırıldığında; riskin aynı kaldığı, azaldığı ve arttığı vaka sayıları sırasıyla 55 (4,8%), 468 (41,2%) ve 613 (54,4%) olarak hesaplandı. Birinci trimester risk skorlarına göre ikinci trimesterde trizomi 21 risk skorlarının azaldığı ve arttığı ortanca değerleri ise sırasıyla -20694.4509 (-49764/-27) ve 17882.869 (24-49890) olarak saptandı. Riskin arttığı veya azaldığı vakaların 11% (n:125)'i 35 yaş üzerindeki bu oran fark olmayanlarda yalnızca 0.1% (n:1) idi (Tablo 3).

Tablo 3. Tr 21'e ait birinci ve ikinci trimester tarama test sonucu risk skor farklarının yaş kategorisine göre karşılaştırılması (n=1136).

| 1. ve 2. trimester trizomi 21 risk skor farkları | Yaş | | Toplam | p |
|--|------|-----|--------|-------|
| | <35 | ≥35 | | |
| Fark yok | 54 | 1 | 55 | |
| Riski artan | 549 | 64 | 613 | |
| Riski azalan | 407 | 61 | 468 | 0.033 |
| Toplam | 1010 | 126 | 1136 | |

* Ki-kare Testi

Birinci trimesterde trizomi 21 için düşük riskli (<1\250) olarak saptanan 1128 kişiden 76'sı (%6,7) ikinci trimester testinde yüksek riskli (>1\250) olarak raporlandığı saptandı. Buna karşın ikinci trimesterde az riskli (<1\250) saptanan 1059 olgudan yalnızca 7 tanesi (0.7%) ilk trimester testinde trizomi 21 için yüksek riskli (>1\250) olarak raporlandığı görüldü.

TARTIŞMA

Bu çalışma da trizomi 21 açısından birinci trimester ve ikinci trimester tarama testi sonuçlarına göre sırasıyla %0,7 ve %6,8'lik riskli grup tespit edildi.

Kaya ve ark. ⁽⁸⁾ tarafından yapılan ve 1841 gebeyi içeren çalışmada ikinci trimester tarama test sonuçlarına göre %5,75'lik bir riskli grup tespit edilmiştir.

Atak ve ark. ⁽⁹⁾ çalışmalarında, birinci trimester tarama testi uygulananların %1,5'inde (n=78), ikinci trimester tarama testi uygulananların ise %5,9'unda (n=353) Down sendromu riskini yüksek olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda Down sendromu riski yüksek çıkanların oranı birinci trimester taraması testinde %0,7, ikinci trimester tarama testinde ise % 6,8 olarak bulundu. Atak ve ark. ⁽⁹⁾ çalışmalarında, 35 yaş ve üzeri gebelerin %5,9'unda (n=48) birinci trimester tarama testi sonucunu, %16,8'inde ise (n=147) ikinci trimester tarama testi sonucunu yüksek olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda gebelerin %11'i (n=126) 35 yaş ve üzerinde idi. Birinci trimester tarama testi yüksek olan gebelerin oranı %6 (n=8), ikinci trimester tarama testi yüksek olanların oranı ise %12 (n=15) idi.

Malone ve ark. ⁽¹⁰⁾ çalışmalarında, %5'lik yanlış pozitiflik oranı ile birinci trimester kombine tarama testinin Down sendromunu saptama oranını %82-87, ikinci trimester dörtlü tarama testinin Down sendromunu saptama oranını ise %81 olarak bulmuşlardır ve aşamalı sıralı tarama ve tam entegre tarama test stratejilerinin daha düşük yanlış pozitiflik oranı ile daha yüksek Down sendromu saptama oranına sahip olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, birinci trimester tarama sonucunda trizomi 21 için düşük riskli (<1\250) olarak saptanan 1128 kişiden 76'sı (%6,7) ikinci trimester tarama testinde yüksek riskli (>1\250) olarak saptandı. İkinci trimester tarama testinde düşük riskli (<1\250) saptanan 1059 olgudan ise 7'si (%0,7) ilk trimester tarama testinde trizomi 21 için yüksek riskli (>1\250) olarak raporlanmıştı.

Benn ve ark. ⁽¹¹⁾ çalışmalarında, birinci ve ikinci trimester tarama test sonuçlarının bağımsız olarak kullanılmasının yanlış pozitiflik oranlarını arttıracaklarını bildirmişlerdir. Driscoll ve Gross'de ⁽¹²⁾ çalışmaların-

da kromozomal anoploidi yakalama oranlarını arttırmak için birinci ve ikinci trimester tarama testlerini kombine eden aşamalı sıralı tarama ve tam entegre tarama test stratejilerinin kullanılmasını önermişlerdir.

Platt ve ark. (13) birinci ve ikinci trimester tarama testlerinin sonuçlarının entegre edilerek kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucuna göre de, kromozomal anoploidi saptama oranlarını arttırmak ve yanlış pozitifliği azaltmak amacıyla birinci ve ikinci trimester tarama test sonuçlarını kombine eden aşamalı sıralı, şartlı sıralı veya tam entegre tarama test stratejilerinden birisinin seçilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

SONUÇ

Günlük pratiğimizde birinci ve ikinci trimester tarama testleri aynı gebelikte bağımsız olarak sıklıkla uygulanmaktadır. Bu testleri birbirinden bağımsız olarak yorumlanması yanlış pozitif sonuçlara sebep olacaktır. Bu sebeple birinci ve ikinci trimester test sonuçlarının entegre olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Newberger DS. Down syndrome: Prenatal risk assessment and diagnosis. *American Academy of Family Physicians* 2000; 15;62(4):825-32.
2. Wald NJ, Cuckle H. AFP and age screening for Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 1988;31(1):197-209.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320310127>
3. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE et al. First and second trimester evaluation of risk (FASTER) trial research consortium. Comparison of serum markers in first-trimester Down syndrome screening. *Obstet Gynecol* 2006;108(5):1192-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000241095.19638.f2>
4. Nicolaidis KH, Spencer K, Avgidou K, et al. Multi center study of first trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221-6.
<http://dx.doi.org/10.1002/uog.1860>
5. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Journal of Medical Screening* 2003;10(2):56-104.
<http://dx.doi.org/10.1258/096914103321824133>
6. Wenstrom K. Evaluation of Down syndrome screening strategies. *Semin Perinatol* 2005;29:219-24.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2005.05.014>
7. Platt LD, Grene N, Johnson A et al. Sequential pathways of testing after first trimester screening for trisomy 21. First Trimester Maternal serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency (BUN) Study Group. *Obstet Gynecol* 2004;104:661-6.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000139832.79658.b9>
8. Kaya H, Cerci SS, Komek H, Yayla M, Alp MN, Oral D. Bölgeimiz gebelerinde triple test ile prenatal tarama sonuçları ve sitogenetik değerlendirilmeleri. *Perinatoloji Dergisi* 2004;12(1):38-42.
9. Atak PG, Arpacı A, Seydal G. Adıyaman iline ait ikili ve üçlü prenatal tarama testlerinin median değerlerinin belirlenmesi. *Turk J Biochem* 2014;39(2):231-7.
10. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R. First-and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353(19):2001-11.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043693>
11. Benn P, Wright D, Cuckle H. Practical strategies in contingent sequential screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 2005;25:645-52.
<http://dx.doi.org/10.1002/pd.1215>
12. Driscoll DA, Gross SJ. Professional practice and guidelines committee. First trimester diagnosis and screening for fetal aneuploidy. *Genet Med* 2008;10(1):73-5.
<http://dx.doi.org/10.1097/GIM.0b013e31815efde8>
13. Platt LD, Greene N, Johnson A et al. First trimester maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency screening (BUN) study group. Sequential pathways of testing after first-trimester screening for trisomy 21. *Obstet Gynecol* 2004;104(4):661-6.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000139832.79658.b9>